

Aus der Abteilung für Nieren- und Hochdruckkranke der Städtischen
Krankenanstalten Darmstadt

Der Einfluß von Diazepam und Diphenylhydantoin
auf den neurotoxischen Effekt von
Benzylpenicillin beim Kaninchen

Inauguraldissertation zur Erlangung der
Doktorwürde der Medizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen

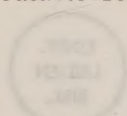
vorgelegt von
Reinhard Voigt
aus Westewitz / Kreis Döbeln in Sachsen

Mainz, 1976

Aus der Abteilung für Nieren- und Hochdruckkranke der Städtischen
Krankenanstalten Darmstadt

Der Einfluß von Diazepam und Diphenylhydantoin
auf den neurotoxischen Effekt von
Benzylpenicillin beim Kaninchen

Inauguraldissertation zur Erlangung der
Doktorwürde der Medizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen



vorgelegt von
Reinhard Voigt
aus Westewitz / Kreis Döbeln in Sachsen

Mainz, 1976

Fachbereichsdekan: Professor Dr. Straub

1. Gutachter: Professor Dr. Höffler

2. Gutachter: Professor Dr. Wolff



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	Einleitung	S.	1
II.	Hauptteil	S.	3
1.	Material und Methodik	S.	3
1.1.	Material	S.	3
1.1.1.	Versuchstiere	S.	3
1.1.2.	Penicillin zur Auslösung neurotoxischer Erscheinungen .	S.	3
1.1.3.	Antikonvulsiva	S.	4
1.2.	Methodik	S.	4
1.2.1.	Operationsmethode zur Implan- tation der Elektroden	S.	4
1.2.2.	Versuchsablauf	S.	6
1.2.3.	Auswertung des EEGs	S.	9
2.	Ergebnisse	S.	13
III.	Diskussion	S.	25
IV.	Zusammenfassung	S.	36
	Literaturverzeichnis	S.	37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556033_0003

I.

E I N L E I T U N G

Nach der Einführung der hochdosierten Penicillin-Therapie in die klinische Routine wurden wiederholt neurotoxische Reaktionen beobachtet. Die Symptomatik dieser sogenannten Penicillin-Encephalopathie bestand aus Parästhesien, Halluzinationen, Myoklonien, bis hin zur Entwicklung von generalisierten Krampfanfällen vom Grand mal Typ mit zum Teil sogar tödlichem Ausgang. (JOHNSON et al. 1945; WALKER et al. 1945; WALKER et al. 1946; HEWITT 1963; HUMPHRIES 1963; WILDER SMITH 1963; WEINSTEIN et al. 1964; HITZENBERGER et al. 1964; NEW et al. 1965; HEERMANN 1965; DOBBEL et al. 1966; OLDSTONE et al. 1966; BLOOMER et al. 1967; SMITH et al. 1967; CONWAY et al. 1968; BORMANN et al. 1968; SEAMANS et al. 1968; ZINNER 1969; DEISENHAMMER 1969; KURTZMANN et al. 1970; LOVE et al. 1972).

Die Frage nach der optimalen Behandlung dieses Therapiezwischenfalles ist bisher noch offen. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung darstellen.

Daß Penicillin bei intralumbaler, subarachnoidaler und intraventrikulärer Applikation neurotoxisch sein konnte, war bereits früher aufgefallen. (Lit. siehe oben). Später machte man die Erfahrung, daß dieselben Symptome auch bei hochdosierter intravenöser Penicillin-Applikation auftreten konnten. (Lit. siehe oben).

Ist die Penicillin-Encephalopathie klinisch manifest, kann sie trotz sofortiger Unterbrechung der Penicillinzufuhr weiterbestehen, ja sich sogar noch bis zu 12 Stunden nach Absetzen des Penicillins verstärken. (NEW et al 1965; BLOOMER et al. 1967;

BORMANN et al. 1968; CONWAY et al. 1968; SEAMANS et al. 1968).

Meistens jedoch gingen die neurotoxischen Erscheinungen innerhalb weniger Stunden nach Absetzen des Penicillins zurück, weswegen besonders bei den Fällen mit leichterer Symptomatik keine weitere Therapie durchgeführt wurde.

In verschiedenen anderen Fallbeschreibungen jedoch wurden, besonders dann, wenn Grand mal Anfälle auftraten, zusätzlich Antikonvulsiva verabreicht - wie z.B. Diazepam, Phenytoin, Chloralhydrat, Phenobarbital und Paraldehyd. Obwohl in den meisten Fällen nach Therapie mit Antikonvulsiva ein Zurückgehen der neurologischen Symptomatik beobachtet wurde, blieb unklar, inwieweit dieser Effekt allein auf die Unterbrechung der Penicillinzufuhr zurückzuführen war, beziehungsweise welches der gegebenen Medikamente in diesen Fällen das wirksamste war.

Auch in zahlreichen Tierversuchen an Katzen, Affen, Kaninchen, Mäusen und Hunden konnten mit verschiedenen Penicillinen bei unterschiedlichen Applikationsweisen eine Reihe von neurotoxischen Erscheinungen mit entsprechenden EEG-Veränderungen reproduziert werden. (PILCHER et al. 1947; RALSTON 1958; STERIADE et al 1959/60; BALDWIN et al. 1963; MATSUMOTO et al 1964 und 1969; DEREYMAKER et al. 1964; GLOOR et al. 1966; LOUIS et al. 1968; MOYERSOONS et al. 1969; Dichter et al. 1969; GOGOLAK et al. 1970; JULIEN et al. 1971 und 1972; WALSH 1971; SHARER et al. 1971; HUTTON et al. 1972; Gerald et al. 1972; Weihrauch et al. 1973 und 1974)

Bei einem Teil dieser Tierversuche wurden auch verschiedene herkömmliche Antikonvulsiva in Bezug auf die Beeinflussbarkeit der einzelnen neurotoxischen Erscheinungen ausgetestet.

Über die wirksamste Therapie der Penicillin-induzierten Krampfanfälle gibt es bisher jedoch noch keine einheitlichen gesicherten Angaben. Daher ist es das Ziel dieser Arbeit, die klinisch besonders wichtigen Antikonvulsiva Diazepam (Valium^R) und Phenytoin (Phenhydan^R) in ihrer Wirkung auf Penicillin-induzierte Krampfanfälle beim Kaninchen näher zu untersuchen.

II. H A U P T T E I L

1. Material und Methodik

1.1. Material

1.1.1. Versuchstiere:

Für die Versuch wurden weibliche Hauskaninchen mit einem Gewicht zwischen 2,2 und 2,6 kg verwendet, die mit einem Standardfutter (Altromin^R) und Leitungswasser ernährt wurden.

1.1.2. Penicillin zur Auslösung neurotoxischer Erscheinungen:

Benzylpenicillin (Penicillin G "Grünenthal" 10 Mega, das 9 623 000 E Benzylpenicillin-Na und 377 000 E Benzylpenicillin-K enthält. Der Na-Gehalt dieser Lösung beträgt 16,18 mVal, der K- Gehalt 0,65 mVal)

1.1.3. Antikonvulsiva:

1.1.3.1. Valium^R (Roche). Rp. Diazepam FN.

7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-
1,4-benzodiazepin-2-on. Amp. 10mg/2ml.

1.1.3.2. Phenhydan^R Rp. (Desitin). Phenytoinum.

Amp. zu 5 ml. 1 Amp. enthält:

271,8 mg Phenytoin-Na (= 250 mg Phenytoin)
in gebrauchsfertiger Injektionslösung mit
einem Zusatz von Tetrahydrofurfurylalkohol-
polyäthylenglykoläther (tetraglykol).

1.2. Methodik

1.2.1. Operationsmethode zur Implantation der
Elektroden:

Drei Tage vor Versuchsbeginn wurden den
Kaninchen Elektroden für die EEG- Ableitung
in die Schädeldecke implantiert. Die Tiere
wurden dazu mit einer 1% igen Hexobarbital-
lösung (Evipan-Natrium^R, Bayer. Natrium-
salz der Methyl-cyclo-hexenyl-methyl-
barbitursäure) betäubt. Zu diesem Zweck wur-
den von der Lösung je nach Bedarf bis zu 10
ml (= ca. 40 mg/kg) über die Operationsdauer
von ca. 30 min. successiv in die linke Ohr-
vene injiziert, um die schnell abklingende
Wirkung des Hexobarbitals jeweils wieder
aufzufrischen, und um nicht zu große Mengen
des Narkotikums auf einmal zu verabreichen,
was die Gefahr eines Exitus der Tiere in
sich geborgen hätte.

Nachdem die Haare auf dem Kopf der Tiere weitgehend beseitigt worden waren, wurde die Kopfhaut über der Saggital- und der Frontalnaht mit einem Skalpell in einem ca. 4 mm langem Längsschnitt durchtrennt und zur Seite geschoben. Dabei wurde der Schnitt so gelegt, daß etwa in seiner Mitte die große Fontanelle zu liegen kam. Daraufhin wurde auch das Periost durchtrennt, im Bereich der eröffneten Haut von den entsprechenden Schädelnähten abgelöst und ebenfalls zur Seite geschoben, sodaß der darunterliegende Knochen frei zu liegen kam. Sodann wurden frontal und parietal jeweils 4mm seitlich der Mediansutur und 4 mm vor beziehungsweise hinter der Sutura coronaria 4 kleine Löcher in die Kalotte gebohrt. Dabei wurde ein feiner elektrisch betriebener Bohrer mit 0,8 mm $\varnothing$ benutzt und ganz vorsichtig tabula externa, spongiosa und tabula interna der Schädeldecke durchbohrt. Nachdem diese vorgebohrten Löcher mit einem Gewindeschneider behandelt worden waren, konnten 4 Silberdrahtelektroden ($\varnothing$ 1 mm) ca. 2 mm tief eingeschraubt werden. Zur Isolation und festen Verankerung der Elektroden, sowie als Wundverband wurden etwa 1,5 ml eines schnellhärtenden Kunststoffs (Technovit^R, Kulzer) in der Weise auf die freiliegende Schädeldecke gebracht, daß die locker eingeschraubten Elektroden von der Kunststoffmasse umflossen wurden, was nach deren Erhärtung einen festen Halt der Elektroden bewirkte. Danach konnte die Kanüle für die Hexobarbitalinjektion aus der linken Ohrvene entfernt werden, und für gewöhnlich erwachten die Tiere nach 5 - 10 min. aus der Narkose und wurden dann in den Stall

zurückgebracht.

In den folgenden 3 Tagen, die die Tiere nach der Implantation der Elektroden bis zum Versuchsbeginn in den Käfigen gelassen wurden, ließen sich an den Tieren keine äußerlich sichtbaren pathologischen Erscheinungen feststellen, und sie zeigten ein normales Verhalten.

1.2.2. Versuchsablauf:

1.1.2.1. Auslösung pathologischer EEG - Muster:

Das Penicillin G "Grünenthal" 10 Mega wurde in aqua dest. gelöst und soweit verdünnt, daß 50 ml Lösung 2,4 g/kg Kg Penicillin enthielten. Diese 50 ml Penicillinlösung wurden mittels eines Perfusionsgerätes (Dauerinfusionsapparat "UNITA", Braun, Melsungen) in der Zeit von 50 min. gleichmäßig in die rechte Ohrvene infundiert. Das bedeutet, daß pro min. zwischen 105 und 125 mg Benzylpenicillin, je nach Körpergewicht des Kaninchens, infundiert wurden. Bis zum Ende der Penicillininfusion waren bei allen Tieren eindeutige pathologische Muster im EEG aufgetreten.

1.2.2.2. Applikation der Antikonvulsiva:

Da, wie oben erwähnt, alle Tiere bis zur 50. min. pathologische Muster im EEG zeigten, wurde dies zum Zeitpunkt für die Applikation der Antikonvulsiva gewählt.

Es wurde also direkt anschließend an die Penicillininfusion die entsprechende Menge Valium^R oder Phenhydan^R durch dieselbe Kanüle in die rechte Ohrvene injiziert. Dafür wurden Einmalspritzen (Braun, Mel-sungen) - bei kleineren Mengen Insulin-spritzen - verwendet. Diazepam (Valium^R) und Phenytoin (Phenhydan^R) wurden je 2 Gruppen von 12 Tieren verabreicht. Dabei wurden von jedem Medikament 3 verschiedene Dosen jeweils 4 Versuchstieren appliziert:

Diazepam: 1mg, 5mg und 10mg/kg Körpergewicht

Phenytoin: 10mg, 20mg und 30mg/kg Körpergewicht

Die Injektionsgeschwindigkeit wurde mit der Hand reguliert und betrug für Diazepam 2mg/kg/min. und für Phenytoin 10mg/kg/min.

In der Kontrollgruppe von 8 Tieren wurde Benzylpenicillin in derselben Weise, jedoch anstelle des Antikonvulsivums 2 ml 0,9% ige NaCl-Lösung appliziert. (siehe Tab. 1)

Die Reihenfolge der insgesamt 32 Versuche wurde am Beginn der Arbeit festgelegt und so gewählt, daß die Versuche mit Diazepam, Phenytoin und die Leerversuche gut durch-mischt waren.

1.2.2.3. Aufzeichnung des EEGs:

Das EEG wurde von beiden Hirnhälften bi-polar frontoparietal abgeleitet. Mit einem Hellige HE 17 Schreiber mit EEG - Vorver-stärkereinschub wurde es alle 10 min. bis

Medikament	Dosis mg/kg	Zahl der Versuchs- tiere.	Zahl der Tiere, die die ersten 15 Min. nach In- jektion (65.Min.) überlebten.	Davon hatten min- destens einen gen. Krampfanfall nach der Injektion in der 50. Min.	Zahl der Tiere, die nach 120 Min. noch lebten. In Klammer: Todeszeitpunkt(Min.) der übrigen Tiere.
Diazepam	1	4	4	0	4
	5	4	4	0	3 (93)
	10	4	4	0	4
Phenytoln	10	4	4	4	4
	20	4	2	2	2 (65,54)
	30	4	0	0	0 (53,53,52,53)
Kontrollen	--	8	6	6	3 (105,81,95,60,63)

Tab. 1: Wirkung von Diazepam und Phenytoin auf die Entwicklung Penicillin-induzierter generalisierter Krampfanfälle beim Kaninchen. Bei den Kontrollen trat der Exitus letalis meist nach einer ausgeprägten Spikeserie im EEG oder nach generalisierten Krampfanfällen auf. Bei den Phenytoin-behandelten Tieren trat der Tod auch ohne vorherigen Krampfanfall wahrscheinlich durch Herz-Kreislauf Versagen oder akute Ateminsuffizienz infolge Überdosierung ein.

zur 120. min. für je 10 sec. auf Papierstreifen mitgeschrieben, sowie zusätzlich je einmal in der 45. und 55. min.

Während der gesamten Versuchsdauer konnte das EEG außerdem laufend auf einem Oszillographen (Großbild Oszillograph OS 47, Hellige) überwacht werden, sodaß besonders interessierende Phänomene, wie zum Beispiel das Auftreten der ersten Spikes und die generalisierten Krampfanfälle sofort erkannt und auf Papier mitgeschrieben werden konnten. (Registrierteil 19, Hellige)

Daneben wurde von jedem Versuch ein Protokoll mitgeschrieben, in dem alle nicht im EEG festgehaltenen Erscheinungen und besondere Verhaltensweisen der Tiere aufgezeichnet wurden.

1.2.3. Auswertung des EEGs:

Das EEG wurde visuell ausgewertet. Dabei wurde eine Reihe epileptischer Muster beobachtet, die unten im einzelnen dargestellt werden.

Es fand ferner eine manuelle Auszählung von Spike- und Polyspikemustern statt. Die Auszählung erfolgte zu konstanten Perfusionszeiten:

- t_1 : 40. und 45. min. (unmittelbar vor Injektion)
- t_2 : 55. und 60. min. (unmittelbar nach Injektion)
- t_3 : 100. und 110. min. (gegen Versuchsende)

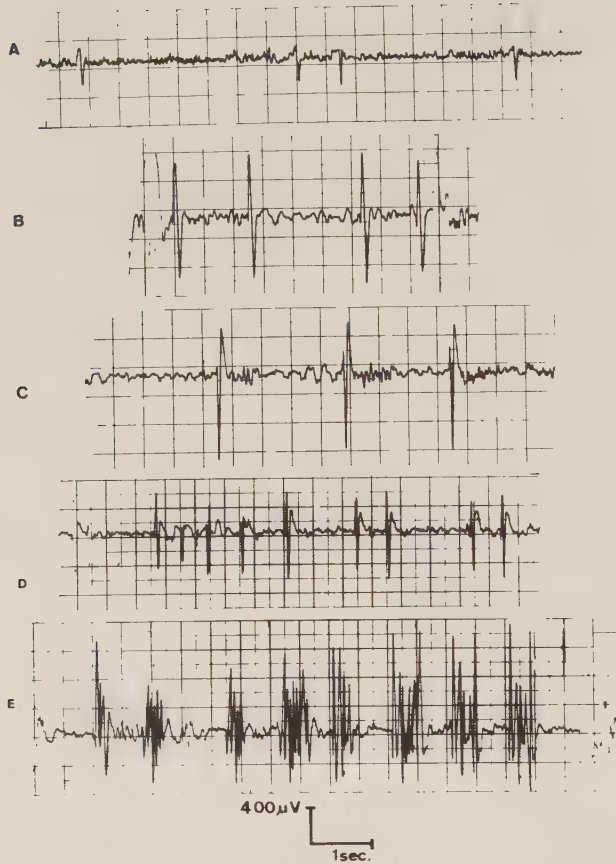


Abb. 1 : Charakteristische Penicillin-induzierte EEG - Veränderungen:

- A) monophasische solitäre Spikes
- B) biphasische Spikes hoher Amplitude
- C) triphasische Spikes hoher Amplitude
- D) Spike-Wave-Komplexe
- E) gruppierte Polyspikes

Die Musterhäufigkeiten wurden auf die Zeiteinheit von 10 Sekunden umgerechnet. Bei der Auszählung der Muster wurde aus den Werten aus den Ableitungen über der rechten und linken Hemisphäre der Mittelwert gebildet. Spikes und Polyspikes wurden getrennt ausgezählt, wobei mono-, bi- und triphasische Entladungen als Spike, vier- und mehrphasische Entladungen als Polyspike gewertet wurden. Sowohl für die Spike- als auch die Polyspikeshäufigkeit wurden in den verschiedenen Medikamenten- und Dosierungsgruppen die Mittelwerte für die 3 unterschiedlichen Meßperioden gebildet.

Die Veranschaulichung dieser Werte in Form von Säulendiagrammen soll die zeitliche Abhängigkeit der Spike- und Polyspikeshäufigkeit mit eventuell vorhandenem Einfluß der Antikonvulsiva deutlich machen, sowie zum Vergleich zwischen Kontrollgruppe, Diazepamgruppe (in den 3 Dosierungen) und Phenytoingruppe (in den 3 Dosierungen) dienen.

Außerdem erfolgte auf die gleiche Art und Weise eine gemeinsame Auswertung von Spikes und Polyspikes zusammen unter Zugrundelegung eines kombinierten Index. Bei letzterem wurden mono-, bi- und triphasische Spikes mit einem Punkt, gruppierte Polyspikes mit 4 Punkten bewertet. Auch hierzu wurden zur Veranschaulichung Säulendiagramme angefertigt.

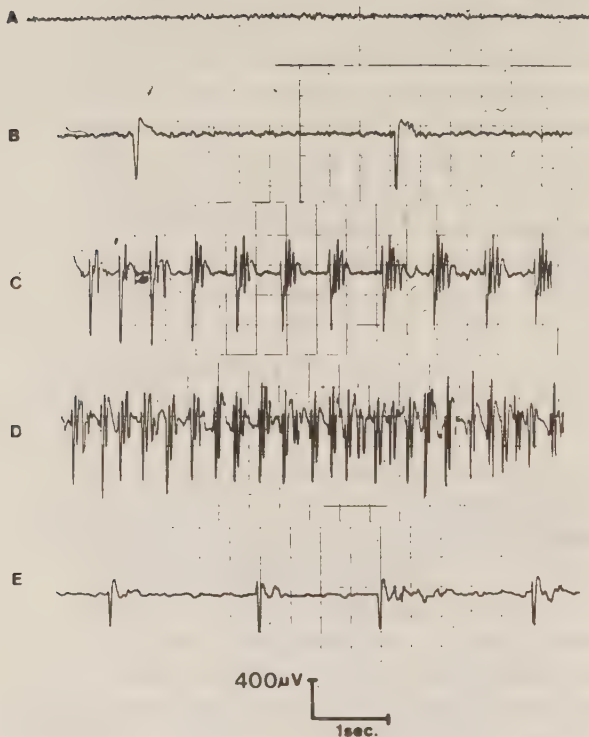


Abb. 2: Typische EEG-Veränderungen während eines Versuchsablaufes:

- A) Normales EEG vor Versuchsbeginn
- B) 22 Minuten nach Versuchsbeginn Auftreten erster isolierter Spikes
- C) Gruppierte Polyspikes nach 38 Minuten
- D) Fast kontinuierliches Polyspikemuster mit intermittierenden langsamen Wellen , aufgezeichnet während eines generalisierten Krampfanfalles
- E) EEG vor dem Exitus letalis mit terminaler Amplitudenreduktion und einzelnen Spitzenentladungen

Zum Vergleich der Diazepam- und Phenytoingruppe mit der Kontrollgruppe in Bezug auf das Auftreten von generalisierten Krampfanfällen wurde der exakte Fisher - Test herangezogen.

2. Ergebnisse

Die qualitative visuelle Auswertung des EEGs zeigte in der Ausgangslage ein unauffälliges, von raschen Frequenzen beherrschtes EEG, das von einzelnen Thetawellen überlagert wird.

Unter der Penicillininfusion entwickelten sich bei allen Versuchstieren tiefgreifende EEG-Veränderungen in Form von Spikes, Spike-Wave-Komplexen und gruppierten Polyspikes. Nach durchschnittlich 26 Minuten (Standardabweichung $\pm$ 3,8 Min.) traten die ersten Spitzenentladungen im EEG auf. Diese ersten solitären Spikes waren immer monophasisch, erst später traten dann mehrphasische Spikes, Spike-Wave-Komplexe und gruppierte Polyspikes hinzu.

Abb. 1 zeigt in Zeile A ein EEG, das im Ganzen der Ausgangslage entspricht. Zusätzlich kommen 4 monophasische, hier nach negativ gerichtete Spikes zur Beobachtung. Ein weiteres sehr häufig beobachtetes Spike-Muster sind biphasische (Zeile B) und triphasische (Zeile C) Spikes hoher Amplitude.

Bei triphasischen Spitzen ist die letzte Spike-Komponente meist etwas langsamer und kann Übergänge zu einer steilen Welle zeigen. Bei noch stärkerer Verlangsamung der dritten Komponente kann das Bild eines Spike-Wave-Komplexes entstehen (Abb. 1, Zeile D).

Klinisch blieben die einzelnen Spikes meist unbemerkt, bisweilen jedoch, besonders bei großer Amplitude, äußerten sie sich in diskreten Zuckungen der Augen, der Schnauze, des Kopfes oder des ganzen Körpers. Polyspikes, insbesondere gruppierte Polyspike-entladungen gingen in der Regel mit etwas stärkeren myoklonischen Zuckungen einher. (Abb. 1, Zeile D) Sie sind mit zwei Ausnahmen in allen Versuchen vorhanden, und gehen häufig einem generalisiertem Krampfanfall voraus.

Epileptische Muster der gezeigten Art sind, abgesehen von den 2 Ausnahmen bei den Polyspikes, bei allen Versuchen aufgetreten. In der überwiegenden Mehrzahl der Kontrolltiere (7 von 8 - das eine Tier starb in der 63. Min. des Versuchs) traten generalisierte Krampfanfälle hinzu. Mehrfach kam es nach wiederholten Krampfanfällen zum Exitus letalis während des Versuchsablaufes.

Abb. 2 kann den Verlauf eines solchen Versuchs illustrieren:

Zeile A: Ausgangs - EEG mit flachen raschen Rhythmen und einzelnen langsameren Komponenten.

KONTROLLVERSUCHE

Anzahl	Vers.Nr.	Spikes			Polyspikes			Sp.+Polysp.		
		t ₁	t ₂	t ₃	t ₁	t ₂	t ₃	t ₁	t ₂	t ₃
1	15	2,3	2,0	5,5	2,7	4,0	3,5	13,1	18,0	19,5
2	18	2,3	1,0	2,3	1,2	2,3	4,1	7,1	10,2	18,7
3	22	3,1	3,9	4,1	0,8	3,4	0	6,3	17,5	4,1
4	26	3,9	GK	+	0,2	GK	+	4,7	GK	+
5	30	11,1	8,8	+	1,5	0,4	+	17,1	10,4	+
6	33	GK	10,7	+	GK	4,3	+	GK	27,9	+
7	36	15,3	11,7	15,5	0,4	0,9	0,4	16,9	15,3	17,1
8	40	13,4	12,8	+	0,8	1,3	+	16,6	18,0	+
Mittelwerte		7,3	7,3	6,8	1,1	2,4	2,0	11,7	16,9	14,8

Tab. 2

Zahl der Spikes (mono-, bi- und triphasische) sowie Polyspikes (vier- und mehrphasische) pro 10 Sekunden je Versuchstier mit Mittelwerten. Bei der Addierung von Spikes und Polyspikes wurden die Polyspikes 4fach gezählt. Gemessen wurde zu den Zeitpunkten: t₁: 40./45. min, t₂: 55./60. min, t₃: 100./110. min. Die Zahlenangaben über Spikes und Polyspikes sind Mittelwerte aus den beiden Ableitungen über der rechten und linken Hemisphäre. + = Exitus. GK = generalisierter Krampfanfall (Spikes und Polyspikes konnten in dieser Periode nicht ausgezählt werden).

Zeile B: Erste isolierte Spikes

Zeile C: Gruppierte Polyspikes

Zeile D: Polyspike-Muster mit eingestreuten
langsamen Wellen im klinisch genera-
lisierten Krampfanfall

Zeile E: Ableitung kurz vor dem Exitus letalis
mit allgemein reduzierter Eletro-
genese und einzelnen Spike-Entladungen

Die quantitative Auszählung von Spikes und Polyspikes (Tab. 2, 3 und 4) und die vergleichende Darstellung ihrer Häufigkeit in Form von Säulendiagrammen zeigt, daß eine Systemische Abnahme der Häufigkeit von Spikes und Polyspikes weder nach Injektio von Valium^R, noch unter Phenhydan^R erfolgte (Abb. 3).

Bei den Polyspikes kann sogar eine leichte Zunahme ihrer Häufigkeit im Laufe des Versuchs festgestellt werden, die allerdings bei allen drei Gruppen in etwa gleichem Maße anzutreffen ist.

Die insgesamt etwas geringere Häufigkeit der Polyspikes bei der Valiumgruppe ist rein zufällig und durch die insgesamt relativ geringe Anzahl der Versuchstiere bedingt.

Auch bei der gemeinsamen Auswertung von Spikes und Polyspikes unter Zugrundelegung eines kombinierten Index, wobei mono-, bi- und triphasische Spikes mit einem Punkt, gruppierte

DIAZEPAMGRUPPE

Anzahl Vers.Nr. Dosierung			Spikes			Polyspikes			Sp.+Polysp.		
			t ₁	t ₂	t ₃	t ₁	t ₂	t ₃	t ₁	t ₂	t ₃
1	16	1mg/kgKg	2,5	4,3	1,8	1,7	0,3	0,9	9,3	5,5	5,4
2	21	1mg/kgKg	10,4	15,0	12,3	1,7	0,7	1,8	17,2	17,8	19,5
3	37	1mg/kgKg	5,8	3,4	5,0	0	0	0	5,8	3,4	5,0
4	43	1mg/kgKg	9,2	9,8	8,4	0,4	0,2	0,4	10,8	10,6	10,0
Mittelwerte bei 1mg/kgKg			7,0	8,1	6,9	1,0	0,3	0,8	11,0	9,3	10,1
1	19	5mg/kgKg	8,8	8,0	3,5	0,7	0	0	11,6	8,0	3,5
2	25	5mg/kgKg	5,9	13,1	9,6	1,8	0	2,6	13,1	13,1	20,0
3	28	5mg/kgKg	5,3	9,4	+	0,4	0	+	6,9	9,4	+
4	34	5mg/kgKg	4,1	2,4	3,7	0,2	0,7	1,8	4,9	5,2	10,9
Mittelwerte bei 5mg/kgKg			6,0	8,2	5,6	0,8	0,2	1,5	9,2	9,0	11,6
1	13	10mg/kgKg	5,8	5,9	6,5	1,5	0,5	0,5	11,8	7,9	8,5
2	24	10mg/kgKg	3,9	7,0	8,7	1,3	1,8	3,1	9,1	14,2	21,1
3	31	10mg/kgKg	7,8	11,4	3,5	0	0	3,5	7,8	11,4	17,5
4	41	10mg/kgKg	3,7	6,9	4,6	1,0	0,4	0	7,7	8,5	4,6
Mittelwerte bei 10mg/kgKg			5,3	7,8	5,8	1,0	0,7	1,8	9,3	10,6	13,0
Gesamtmittelwerte			6,1	8,0	6,1	0,9	0,4	1,4	9,7	9,6	11,7

Tab. 3

Zahl der Spikes (mono-, bi- und triphasische) sowie Polyspikes (vier- und mehrphasische) pro 10 Sekunden je Versuchstier mit den Mittelwerten für die einzelnen Dosierungen sowie den Gesamtmittelwerten. Bei der Addierung von Spikes und Polyspikes wurden die Polyspikes 4fach gezählt. Gemessen wurde zu den Zeitpunkten: t₁: 40./45. min, t₂: 55./60. min, t₃: 100./110. min. Die Zahlenangaben über Spikes und Polyspikes sind Mittelwerte aus den beiden Ableitungen über der rechten und linken Hemisphäre. + = Exitus.

Polyspikes mit 4 Punkten bewertet wurden, konnte weder in der Kontrollgruppe, noch bei den unterschiedlichen Dosierungen von Diazepam und Phenytoin eine Häufigkeitsabnahme beobachtet werden. Auch hier zeigt die Darstellung in Form von Säulendiagrammen (Abb. 4) bei allen drei Gruppen eher eine leichte Zunahme als eine Abnahme der Häufigkeiten im Laufe eines Versuchs.

Man kann also zusammenfassend sagen, daß sich in Bezug auf die Spike- und Polyspikehäufigkeiten Unterschiede zwischen den Medikamenten, den verschiedenen Dosierungen und der Kontrollgruppe nicht verifizieren lassen.

Auch ein Einfluß auf die Amplitudenhöhe der Spitzenentladungen konnte bei keinem der Medikamente festgestellt werden. Es erfolgte hierzu jedoch keine exakte quantitative Auszählung und statistische Auswertung der Amplitudenhöhen vor und nach Gabe des Antikonvulsivums, sondern nur eine etwas gröbere vergleichende Untersuchung. Man kann jedoch auch so als Ergebnis festhalten, daß zumindest kein relevanter Einfluß der Medikamente auf die Amplitudenhöhe besteht.

Insgesamt ist anzumerken, daß die Penicillinempfindlichkeit, soweit sie ihren Ausdruck in Spitzenentladungen findet, eine große individuelle Variabilität aufweist, die offenbar unter den gegebenen Versuchsbedingungen einen möglicherweise vorhandenen geringfügigen Medikamenteneinfluß überdecken könnte.

PHENYTOINGRUPPE

Anzahl Vers.Nr.	Dosierung	Spikes			Polyspikes			Sp.+Polysp.		
		t ₁	t ₂	t ₃	t ₁	t ₂	t ₃	t ₁	t ₂	t ₃
1	10mg/kgKg	5,4	12,9	6,4	3,3	4,2	5,0	18,6	29,7	26,4
2	10mg/kgKg	8,5	6,6	4,6	2,4	3,9	2,7	18,1	22,2	15,4
3	10mg/kgKg	7,8	7,0	10,9	1,5	3,3	3,4	13,8	15,8	20,1
4	10mg/kgKg	5,1	7,9	7,1	3,5	0,9	0,5	19,1	11,5	9,1
Mittelwerte bei	10mg/kgKg	6,7	8,6	7,3	2,7	2,8	2,6	17,5	19,8	17,7
1	20mg/kgKg	3,2	11,8	4,6	1,0	1,4	3,6	7,2	17,4	19,0
2	20mg/kgKg	6,3	6,7	6,7	0,5	0	0	8,3	6,7	6,7
3	20mg/kgKg	12,5	16,7	+	2,1	0,7	+	20,9	19,5	+
4	20mg/kgKg	6,5	+	+	1,1	+	+	10,9	+	+
Mittelwerte bei	20mg/kgKg	7,1	11,7	5,7	1,2	0,7	1,8	11,9	14,5	12,9
1	30mg/kgKg	9,6	+	+	3,3	+	+	22,8	+	+
2	30mg/kgKg	9,4	+	+	0,7	+	+	12,2	+	+
3	30mg/kgKg	15,6	+	+	0,9	+	+	19,9	+	+
4	30mg/kgKg	6,4	+	+	0	+	+	6,4	+	+
Mittelwerte bei	30mg/kgKg	10,3			1,2			15,1		
Gesamtmittelwerte		8,0	10,2	6,5	1,7	1,8	2,2	14,8	17,4	15,3

Tab. 4

Zahl der Spikes (mono-, bi- und triphasische) sowie Polyspikes (vier- und mehrphasische) pro 10 Sekunden je Versuchstier mit den Mittelwerten für die einzelnen Dosierungen sowie den Gesamtmittelwerten. Bei der Addierung von Spikes und Polyspikes wurden die Polyspikes 4fach gezählt. Gemessen wurde zu den Zeitpunkten: t₁: 40./45. min, t₂: 55./60. min, t₃: 100/110. min. Die Zahlenangaben über Spikes und Polyspikes sind Mittelwerte aus den beiden Ableitungen über der rechten und linken Hemisphäre. + = Exitus.

Ganz anders verhält es sich mit dem Auftreten von generalisierten Krampfanfällen. Bei 7 von 8 Kontrolltieren trat nach der 50. Min. mindestens ein generalisierter Krampfanfall auf. Das eine Tier ohne Krampfanfall starb in der 63. Min., sodaß möglicherweise nur die Zeit nicht ausgereicht hatte einen solchen zu entwickeln. Auf der anderen Seite wurde bei keinem der mit Diazepam behandelten Tiere ein generalisierter Krampfanfall beobachtet. Dabei zeigte sich kein Unterschied in den verschiedenen Dosierungen von Diazepam (siehe Tab. 1). Im Vergleich zwischen Diazepam und den Kontrollen ergab sich mit dem exakten Fisher - Test ein hochsignifikanter Unterschied:

Gen. Krampf:	nein	ja	
Kontrollen:	1	7	8
Diazepam:	12	0	12
	13	7	20

Exakter Fisher - Test: $p < 0,002$

(Wissenschaftl. Tabellen Geigy,
6. Auflage, Basel 1960)

Wertet man, wie in Tab. 1 ersichtlich, nur diejenigen Tiere aus, die die ersten 15 Min. nach der Injektion des Antikonvulsivums, bzw. die 65. Min. überlebten, ist der Unterschied noch deutlicher, denn dann hatten alle der 6 verbliebenen Kontrolltiere einen gen. Krampfanfall.

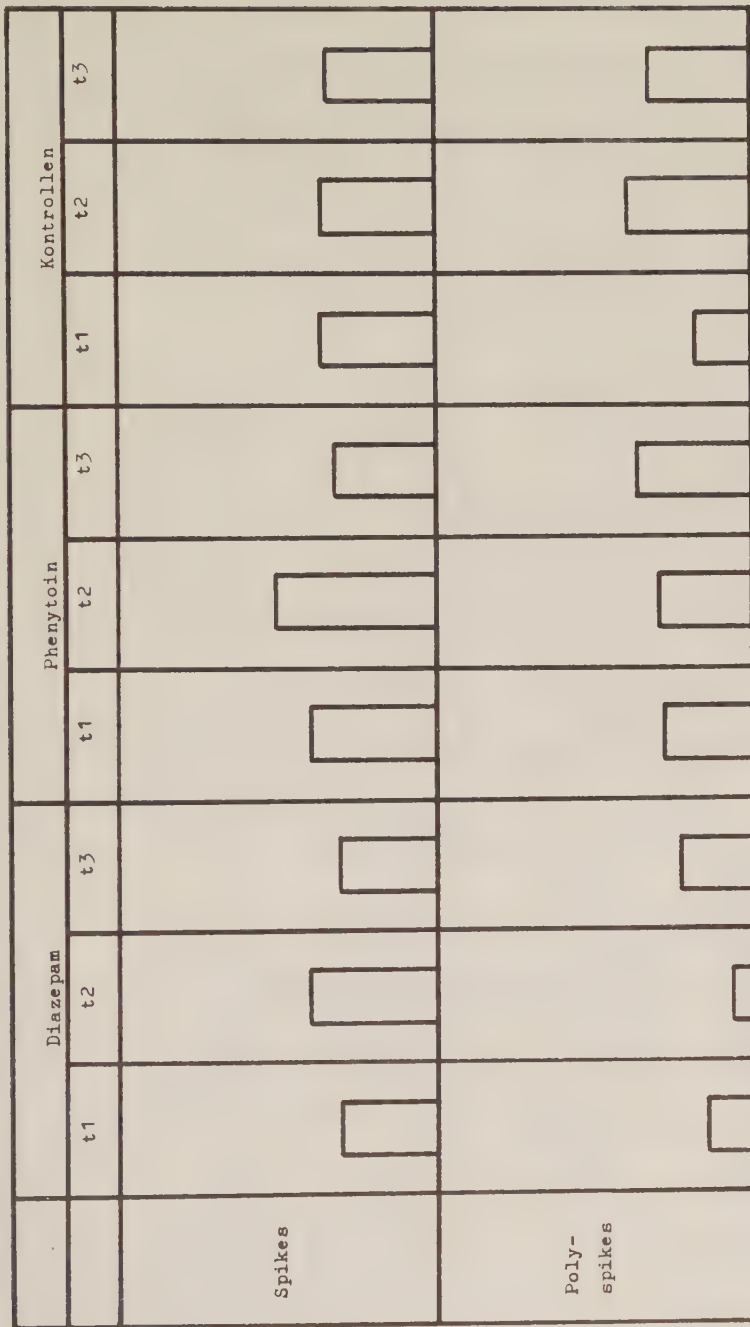


Abb. 3: Getrennte Darstellung der Häufigkeit von Spikes und Polyspikes zu den Zeitpunkten t1:40./45. Min., t2:55./60. Min. und t3:100./110. Min. bei Diazepam, Phenytoin und den Kontrollen. (Mittelwerte). Maßstäbe: bei Spikes: 3mm = 1 Spike/10 sec. - bei Polyspikes: 10mm = 1 Polyspike/10 sec.

Im Vergleich zwischen Phenytoin und den Kontrollen ergab sich in Bezug auf das Auftreten von generalisierten Krampfanfällen kein Unterschied. Alle 6 Tiere, die die 65. Min. überlebten, entwickelten noch mindestens einen Krampfanfall. Die anderen 6 Tiere starben innerhalb der ersten 15 Min. nach der Phenytoininjektion, sehr wahrscheinlich in Folge von Phenytoinüberdosierung.

Klinisch äußerten sich die generalisierten Krampfanfälle in heftigen kontinuierlichen myoklonischen Zuckungen am ganzen Körper, wobei die Tiere Kopf und Augen verdrehten und teilweise blutigen Schaum vor dem Maul hatten. Solch Krämpfe konnten zwischen wenigen Sekunden und über 2 Min. andauern und wurden von einer unterschiedlich langen Erschöpfungs- oder Erholungsphase gefolgt, in der die Tiere den Kopf hängen ließen und kaum motorische Aktivität zeigten. Auch die Atmung war in dieser Zeit reduziert. Das EEG zeigte eine starke Reduktion der Elektrogenese mit langsamen flachen Rhythmen ähnlich wie in Abb. 2 Zeile E kurz vor dem Exitus letalis.

Ähnlich wie bei dem günstigen Einfluß von Diazepam auf das Auftreten von generalisierten Krampfanfällen scheint auch ein gewisser Unterschied zwischen den beiden Medikamenten und der Kontrollgruppe bezüglich der Beeinflussung der Todesrate bei den Versuchstieren zu bestehen.

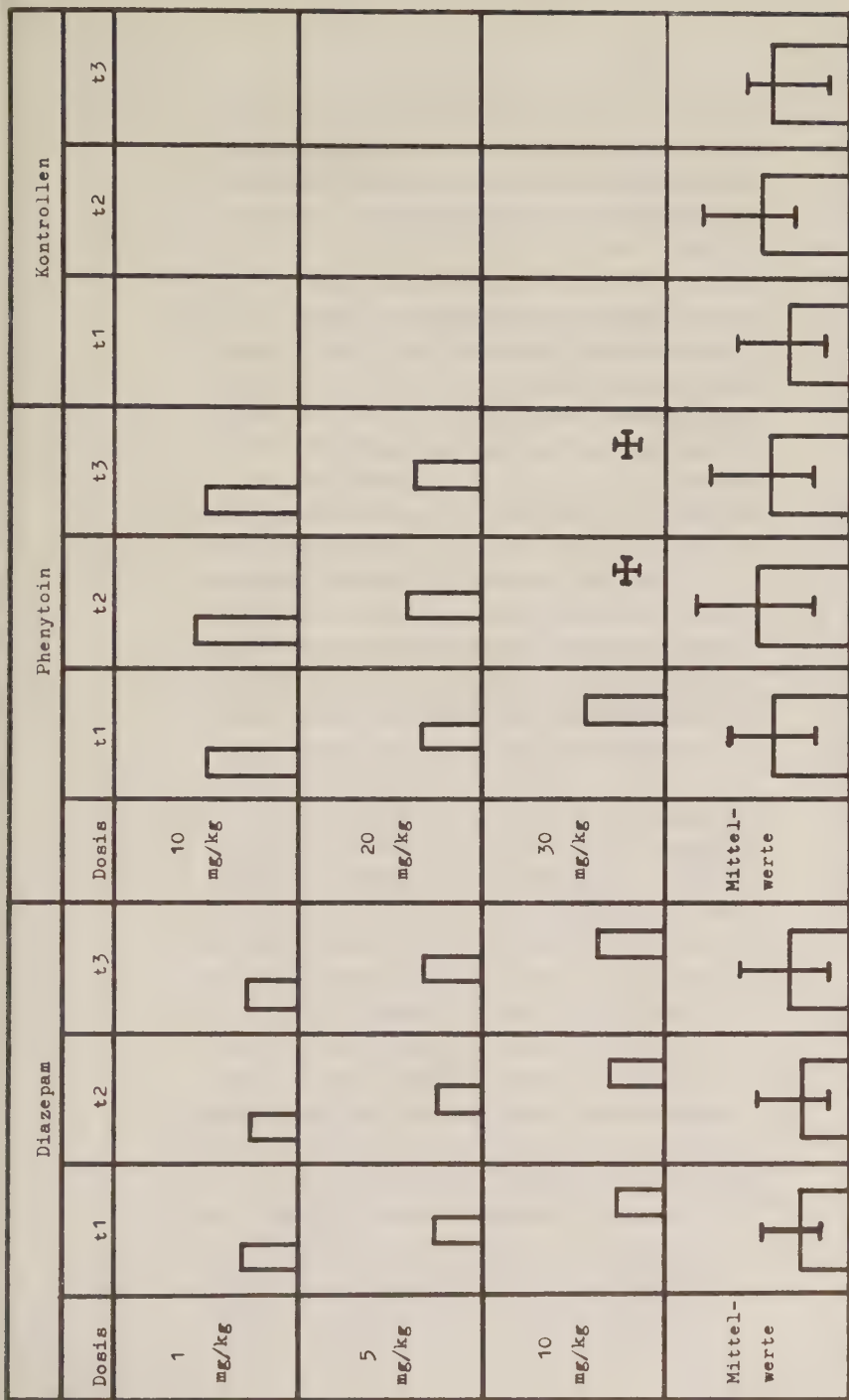


Abb. 4: Häufigkeit von Spikes und Polyspikes zu den Zeitpunkten t1:40./45.Min., t2:55./60.Min. und t3:100./110.Min. bei Diazepam, Phenytoin und den Kontrollen unter Zugrundelegung eines kombinierten Index, bei dem mono- bi- und triphasische Spikes einfach, Polyspikes vierfach gewertet wurden. 1cm Säule $\hat{=}$ 10 Spikes/10 sec.

Während in der Kontrollgruppe 5 der 8 Tiere während oder nach starken Krampfanfällen starben, kam von den 12 mit Diazepam behandelten Kaninchen nur noch ein Tier zu Tode.

Von Phenytoin-behandelten Tieren starben bei der Dosierung 30 mg/kgKg alle vier, bei der Dosierung 20 mg/kgKg zwei Tiere innerhalb der ersten 15 Min. nach der Injektion, also höchstwahrscheinlich infolge einer zu hohen Dosierung des Medikamentes. Diese Tiere zeigten schon kurz nach der Injektion von Phenytoin eine starke Verminderung der körperlichen Aktivität, Schnappatmung mit abnehmender Frequenz, sowie im EEG eine erhebliche Reduktion von Frequenz und Amplitude der Ausschläge, bis nach unterschiedlichen Zeitintervallen die Null-Linie im EEG eintrat. Die 6 übrigen Phenytoin-behandelten Tiere überlebten alle die Versuchsdauer von 120 Min.

Es kann also sowohl bei Diazepam als auch bei Phenytoin in der Dosierung von 10 mg/kgKg ein günstiger Effekt auf die Todesrate der Versuchstiere als wahrscheinlich angesehen werden. Allerdings läßt sich dieser Unterschied zur Kontrollgruppe anhand der geringen Fallzahl statistisch nicht sichern.

So kann zusammenfassend die Schlußfolgerung gezogen werden, daß Diazepam, nicht aber Phenytoin schwere penicillininduzierte Krampfaktivitäten beim Kaninchen verhindern kann, wobei sich zwischen den drei verwendeten Dosierungen von Diazepam keine Unterschiede zeigten.

III. DISKUSSION

Schon seit etwa 30 Jahren ist die zentral erregende, mit verschiedenen neurotoxischen Erscheinungen einhergehende Wirkung hoher Penicillindosen bekannt (JOHNSON und WALKER 1945). Walker und Johnson stellten außerdem 1946 fest, daß die Stärke der neurotoxischen Reaktion mit steigender Penicillindosis zunimmt. Sie zeigten ferner, daß diese neurotoxische Wirkung des Penicillins nicht von irgendwelchen Verunreinigungen der verschiedenen Handelspräparate abhängt, sondern durch das Penicillin selbst bedingt ist, da es diese Wirkung auch in seiner kristallinen Form entfaltet. Durch Inaktivierung des Penicillins mit verschiedenen Methoden konnte sogar herausgefunden werden, daß die antibiotische und die neurotoxische Wirkung sehr eng zusammenhängen und sich bei Inaktivierung in etwa proportional verhalten.

Daß auch die Wasser- oder Salzüberladung der Versuchstiere in unseren Versuchen nicht als Ursache der neurotoxischen Reaktionen in Frage kommen, bewiesen Weihrauch et al. 1974. Sie infundierten in einem ähnlichen Versuchsaufbau den Kaninchen in 50 Min. 50 ml einer Glukoselösung, die denselben Gehalt an Na und K enthielt wie unsere verwendete Penicillinlösung und stellten keinerlei neurotoxische Reaktionen fest.

Bis heute ist noch unbekannt, welches die Maximaldosen an Penicillin sind, die einem Menschen ohne Gefahr intravenös verabreicht werden können. In der Literatur werden hierfür Dosen von etwa 60 bis 120 Millionen E

Penicillin pro 24 Std. als i.v.-Tropf genannt, die in der Regel gut vertragen werden, sofern keine Niereninsuffizienz oder Meningitis vorliegt (WEINSTEIN et al. 1964; OLDSTONE et al. 1966; SMITH et al. 1967).

In der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchung am Kaninchen wurde Penicillin in der extrem hohen Dosierung von 4 Millionen E/kg Körpergewicht in der Zeit von 50 Min. verabreicht. Hieraufhin entwickelten sich bei allen Versuchstieren nach einer unterschiedlich langen Latenzzeit diverse neurotoxische Reaktionen mit entsprechenden EEG-Veränderungen, die oben im einzelnen dargestellt worden sind.

Die beiden zur Unterdrückung dieser neurotoxischen Phänomene eingesetzten Medikamente Phenytoin und Diazepam sind nicht nur seit vielen Jahren in der Klinik als wirksame Antikonvulsiva bekannt (TOMAN et al. 1954; MURPHY et al. 1956; BRAY 1959; BUCHTHAL et al. 1960; SAWYER et al. 1968; NICHOL et al. 1969; GASTAUT et al. 1965; MELCHIOR et al. 1971; LOVE et al. 1972; BROWNE et al. 1973; KUSCHINSKY et al. 1974), sondern auch in zahlreichen Tierversuchen auf ihre antikonvulsive Wirkung hin untersucht worden. (Phenytoin: CHEN et al. 1954; TOMAN et al. 1954; SCHALLEK et al 1963; BALDWIN et al. 1963; GOGERTY et al 1964; RAND et al 1966; KUTT et al 1968; LOUIS et al 1968; MOYERSOONS et al 1969; STARK et al. 1970; JULIEN et al. 1971 und 1972; GERALD et al. 1972; VAN DUIJN et al. 1972; DOW et al. 1973; Diazepam: SCHALLEK et al. 1964; GOGERTY et al. 1964; EIDELBERG et al. 1965; SWINYARD et al. 1965; BAN-

ZINGER 1965; SPEHELMANN et al. 1968; STRAW 1968; GOGOLAK et al. 1970; SHARER et al 1971; VAN DUIJN et al. 1972; JULIEN 1972).

Bei einem Teil der Tierexperimente wurden die beiden Medikamente - ebenso wie bei unseren Versuchen - als Gegenmittel für penicillininduzierte Krampfaktivitäten erprobt. Dabei kamen die verschiedenen Autoren zu recht unterschiedlichen und sich teilweise widersprechenden Ergebnissen.

So stehen auch **unsere** Ergebnisse zum Teil in Übereinstimmung, zum Teil aber auch in Widerspruch zu der zahlreichen Literatur.

Im Gegensatz zu Diazepam ließen sich in unseren Versuchen weder die generalisierten Krampfanfälle noch die präkonvulsiven EEG-Muster mit Phenytoin beeinflussen. Es kam zu keiner Abnahme der Spike- und Polyspikehäufigkeit. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Rand et al. (1966), die bei anästhesierten Affen und Katzen keinen Einfluß von Phenytoin auf die corticale Spike-Aktivität fanden, sondern manchmal sogar eine Zunahme der Spike-Aktivität registrierten. Auch die zusätzliche Gabe von DMSO (dimethyl sulfoxide), wodurch das Eindringen von Phenytoin in das Gehirn erleichtert werden sollte, führte zu keiner Wirkung. Ein zu niedriger Hirngewebespiegel an Phenytoin scheint also nicht für die fehlende akute Wirkung von Phenytoin verantwortlich zu sein, zumal auch ohne Gabe von DMSO schon wenige Min. nach i.v.-Injektion von Phenytoin ausreichend hohe Spiegel im Gehirn und im Liquor erreicht werden.

Die Autoren nehmen deshalb an, daß das Phenytoin im Gehirn erst bestimmte Bindungsstellen erreichen muß, wozu es eine längere Zeit benötigt, um dann bei chronischer Applikation ja anerkanntermaßen eine Wirkung entfalten zu können. (TOMAN et al. 1954; MURPHY et al. 1956; BRAY 1959; BUCHTHAL et al. 1960)

Zu ähnlichen Überlegungen können auch die Ergebnisse von Baldwin et al. (1963) führen, die die Wirkung von Phenytoin auf penicillininduzierte epileptische Foci beim Rhesusaffen untersuchten. Durch die alleinige Gabe von Phenytoin konnten sie keine signifikante Verminderung der Spike-Aktivität erreichen. Kühlten sie aber das Gehirn vor der Gabe von Phenytoin auf 14,8 Grad C ab, verschwanden die epileptiformen Entladungen und kehrten auch nach Erwärmung nicht wieder zurück. Interessant dabei erscheint, daß durch die Abkühlung nicht etwa eine höhere Konzentration von Phenytoin im Gehirn erreicht worden ist; man muß annehmen, daß durch die Abkühlung bestimmte, bisher unbekannte Rezeptoren für das Phenytoin leichter zugänglich gemacht worden sind.

Chen et al. fanden 1954, daß Phenytoin im Gegensatz zu Phenobarbital bei Metrazol-induzierten Krämpfen bei Mäusen keine Wirkung hat. Dasselbe stellten 1973 Dow et al. bei Cobalt-induzierten Krämpfen an Ratten fest. Auch bei zahlreichen anderen Ver-

suchen mit chemisch induzierten Krämpfen an Tieren, wie zum Beispiel mit Cocain (EIDELBERG et al. 1965), Bemegrid (VAN DUIJN et al. 1972) oder Strychnin (TO MAN et al. 1954) erwies sich Phenytoin als unwirksam. Ebenso konnten Gerald et al. (1972) keinen Einfluß von Phenytoin auf Penicillin-induzierte Krampfanfälle bei Mäusen beobachten.

Im Gegensatz dazu konnten Louis et al. (1968) und Kutt et al. (1968) Penicillin-induzierte cerebrale Krämpfe sowie Muskelzuckungen bei Katzen mit 10 -15 mg/kg Phenytoin i.v. immer beseitigen. Allerdings persistierten auch hier die Spike-Aktivitäten im EEG weitgehend unverändert. Aus dieser Beobachtung schlossen sie, daß Phenytoin an neuronalen Strukturen unterhalb der Ebene der corticalen Dendriten angreift.

Auch Julien und Halpern (1971 und 1972) beobachteten an der Katze bei 10 mg/kg i.v. eine deutliche Reduzierung der Häufigkeit und Dauer Penicillin-induzierter Krampfanfälle. Sie sehen den Mechanismus der Phenytoinwirkung in einer Erhöhung der cerebellaren Purkinje-Zell-Entladungen, die eine Verringerung der corticalen Entladungen bewirkt. Ihre These wird durch die Tatsache bestätigt, daß durch Cerebellotomie bei ihren Versuchstieren die Wirksamkeit von Phenytoin erheblich reduziert wurde.

Es muß angesichts der sich widersprechenden

Ergebnisse jedoch auf die zum Teil erheblichen Unterschiede in der Methodik hingewiesen werden.

Über die Wirkung von Phenytoin bei Patienten mit Penicillinencephalopathie liegen bisher noch keine ausreichenden Angaben vor. Love et al. (1972) behandelten einen solchen Patienten, der nach intravenöser Penicillin-Gabe generalisierte Krampfanfälle entwickelt hatte, mit 300 mg Phenytoin/die über mehrere Tage, woraufhin die Krampfaktivität auch zurückging und später ganz aufhörte. Da jedoch in diesem Fall auch gleichzeitig die Penicillindosis erheblich reduziert worden war, läßt sich nicht klären, inwieweit der eingetretene Effekt auf die Reduktion der Penicillindosis oder auf die Therapie mit Phenytoin zurückzuführen war.

Daß Phenytoin bei chronischer Verabreichung ein wirksames Mittel zur Behandlung verschiedener Formen der Epilepsie darstellt ist allgemein anerkannt. Inwieweit es jedoch auch akut bei der Behandlung des Grand mal bzw. des Status Epilepticus wirksam ist, bleibt umstritten (RAND et al. 1966), obwohl auch hier einige Autoren über gute Ergebnisse berichten (MURPHY et al. 1956; BUCHTHAL et al 1960; SCHALLEK et al. 1963).

Angesichts dieser Tatsache könne die Ergebnisse unserer Versuche, in denen sich ja Phenytoin akut als unwirksam erwies, auf verschiedene Weise gedeutet werden. Entweder ist Phenytoin

speziell bei Penicillin-induzierten Krampfanfällen unwirksam, oder es ist Prinzipiell nicht wirksam, wenn es im akuten Fall verabreicht wird, kann aber bei chronischer Gabe auch bei Penicillin-induzierten Krämpfen eine Wirkung entfalten, wie das möglicherweise bei dem Patienten von Love et al. (1972) der Fall war.

Man kann aus beiden Deutungen den Schluß ziehen, daß Phenytoin für die Behandlung zumindest der akuten Formen von Penicillin-Encephalopathie nicht geeignet erscheint. Natürlich muß einschränkend gesagt werden, daß einerseits auch zahlreiche andere, in unserer speziellen Methodik begründete Umstände für die Unwirksamkeit von Phenytoin bei unseren Versuchen verantwortlich sein können, und daß andererseits selbstverständlich die Ergebnisse von Tierversuchen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können.

Im Gegensatz zu Phenytoin ließ sich mit Diazepam bei unseren Versuchen die Entwicklung generalisierter Krampfanfälle immer verhindern. Bereits die niedrigste Dosis (1mg/kg) war hierin voll wirksam. Auch zahlreiche andere Autoren berichten über die im Gegensatz zu Phenytoin recht zuverlässige Wirkung von Diazepam bei verschiedenen chemisch induzierten Krämpfen im Tierversuch. So konnten Banzinger (1965), Swinyard et al. (1965), Straw (1968) und Spehlmann et al. (1968) Metrazol-induzierte Krämpfe an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Katzen günstig beeinflussen oder verhindern. Eidelberg et al. stellten bei Cocain-induzierten Krämpfen an Ratten eine gute Wirkung von Diazepam fest. Zu dem gleichen Resultat kamen Van Duijn et al. (1972) mit Bemegrid-indu-

zierten Krämpfen an Katzen. Über die Wirksamkeit von Diazepam bei Strychnin-induzierten Krämpfen berichten Browne et al. (1973) und Kuschinsky et al. (1974). Schallek et al. (1964) und Banzinger (1965) konnten durch elektrische Stimulation provozierte Krämpfe mit Diazepam ebenfalls gut beeinflussen.

Lediglich Van Duijn et al (1972) konnten die Unwirksamkeit von Diazepam bei durch lokale Cobalt-Applikation hervorgerufenen Krämpfen an der Katze nachweisen.

Auch in Tierversuchen mit Penicillin-induzierten Krämpfen erwies sich Diazepam als ein wirksames Antikonvulsivum (GOGERTY et al. 1964; GOGOLAK et al. 1970; JULIEN 1972).

In unseren Versuchen konnten wir jedoch auch bei hoher Dosierung von Diazepam (10mg/kg) trotz der guten Wirkung auf die generalisierten Krampfanfälle keine Veränderung der interictalen Spike-Aktivität feststellen. Das gleiche Phänomen beobachteten auch Spehlmann et al. (1968) bei Metrazol-induzierten Krämpfen an Katzen, sowie Julien (1972) bei Penicillin-induzierten Krämpfen an Katzen. Gastaut et al. (1965) stellten auch an einigen Patienten-Fällen nach Diazepam trotz einer vollständigen Unterdrückung der allgemeinen Krampf-tätigkeit ein Persistieren der interictalen Spike-Aktivität fest.

Abweichend davon beobachteten Gogolák et al. (1970) schon bei 1 mg/kg am Kaninchen und Sharrer et al. (1971) bei Dosen über 5 mg/kg an der Katze einen Rückgang der Spikefrequenz und der

Spikeamplitude. Diese zum Teil bestehenden Widersprüche in den Ergebnissen dürften am ehesten methodisch bedingt sein, da wesentliche Unterschiede vor allem bei der Penicillinapplikation und -dosierung bestehen.

Julien et al. (1971 und 1972) stellten ebenso wie bei Phenytoin auch bei Diazepam einen positiven Effekt auf die Frequenz cerebellärer Purkinje-Zell-Entladungen fest, wodurch epileptiforme corticale Entladungen bei der Katze unterdrückt werden konnten. Sie nehmen an, daß die Fähigkeit von Diazepam, die limbische und epileptiforme Aktivität zu reduzieren, zumindest zum Teil auf einer stimulierenden Wirkung auf inhibitorische cerebelläre Systeme beruht. Daraus kann jedoch nicht die Schlußfolgerung gezogen werden, daß Diazepam direkt auf das Kleinhirn wirken muß. Es ist möglich, daß es primär an anderen entfernten cerebralen Strukturen angreift, von wo aus die cerebellären Purkinje-Zell-Entladungen beeinflusst werden.

Die beobachtete unterschiedliche Diazepamwirkung auf hochfrequente epileptiforme Entladungen einerseits und auf isolierte Spitzenentladungen andererseits läßt sich pathophysiologisch nicht ganz einfach interpretieren. Obwohl einzelne und gruppierte epileptiforme Entladungen quantitativ und qualitativ nicht erkennbar durch Diazepam beeinflusst werden, kommt es zu keinem dauerhaften Generalisationseffekt. Die epileptischen Muster, auch repetetive Spikes, bleiben als isolierte oder gruppierte cortico-subcorticale Phänomene bestehen, ein enges zeitliches Zusammen-

rücken dieser Entladungen zu längeren Spitzen-serien in dem Sinne eines recruiting tritt jedoch im Gegensatz zu den mit Phenytoin behandelten Tieren und den Kontrolltieren nicht ein.

Es kann angenommen werden, daß Diazepam zentrencephale subcorticale Strukturen beeinflusst, die sonst den primären Krampfanfall kontrollieren, und daß die oberflächlich abgeleiteten präictalen Entladungen nicht direkt in Beziehung zu den in hohem Maße synchronisierten Mustern generalisierter Krampfanfälle stehen. (LOUIS et al. 1968; RALSTON 1958)

Nur mit intracerebralen Ableitungen wird es sich klären lassen, an welchem Punkt die weitere Ausbreitung epileptischer Muster gehemmt wird. Angeleri et al. (1972) untersuchten mit Hilfe des Elektrocorticogramms die Beziehung von ictalen, prä- und postictalen Spikes bei Penicillin-Foci und fanden mit automatischen Analysemethoden eine sehr komplexe zeitliche Organisation dieser Phänomene. Deshalb erscheint unsere Beobachtung eines deutlichen Diazepameffektes auf ictale Phänomene ohne Veränderung der präictalen "subklinischen" epileptischen Entladungen nicht widersprüchlich.

Bemerkenswert erscheint weiterhin, daß die sehr hohen Dosen Diazepam (10 mg/kg) von den Versuchstieren offenbar recht gut vertragen wurden - jedenfalls trat bei Diazepam kein Exitus infolge Überdosierung auf. Auch Spehlmann et al (1968) sowie Sharer et al. (1971) stellten an Versuchen mit Katzen fest, daß Diazepam nur einen relativ geringen Einfluß auf Herz, Blutdruck und Atmung hat, der dazu noch von nur kurzer Dauer ist.

Desgleichen ist Diazepam auch in der Klinik als ein Antikonvulsivum bekannt, das auch bei hoher Dosierung verhältnismäßig wenig Nebenwirkungen entfaltet (GASTAUT et al. 1965; SAWYER et al. 1968; NICHOL et al. 1969).

Im Gegensatz dazu trat bei den höheren Dosierungen von Phenytoin (20 und 30 mg/kg) meistens der Exitus letalis ein. Hierfür muß wohl der von zahlreichen Autoren bestätigte depressorische Effekt auf Herz, Blutdruck und Atmung in erster Linie verantwortlich gemacht werden (RAND et al. 1966; KUTT et al. 1968). Da jedoch in der Literatur auch bei Versuchen mit 30 mg/kg kaum über tödliche Fälle berichtet wird, und Barnes et al. (1964) die LD₅₀ für Phenytoin mit 125 mg/kg i.v. beim Kaninchen angeben, muß bei unseren Versuchen noch die Penicillin-induzierte Krampftätigkeit als begünstigender Faktor angesehen werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im vorliegenden Modell der Penicillin-Encephalopathie des Kaninchens das Diazepam das Auftreten generalisierter Krampfanfälle zuverlässig verhindern konnte, und somit auch in der Klinik als optimale Therapie anzusehen ist. Zwar stehen ausgedehnte klinische Erfahrungen noch aus, aber Diazepam ist als langbewährtes Antikonvulsivum bekannt, das zur Behandlung fast aller epileptischen Anfallsarten geeignet (BROWNE et al. 1973) ist, und ist auch schon bei Penicillin-induzierten Krampfanfällen beim Menschen erfolgreich eingesetzt worden (LOVE et al. 1972).

Phenytoin erwies sich in unserem Modell als unwirksam und erscheint somit zur Behandlung zumindest der akuten Fälle von Penicillin-Encephalopathie als nicht geeignet.

IV. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Wirkung von Diazepam und Phenytoin auf Penicillin-induzierte EEG-Veränderungen und Krampfanfälle wurde an 32 Kaninchen untersucht. EEG-Veränderungen und Krampfanfälle wurden durch 2,4 g/kg Benzylpenicillin i.v. über 50 Minuten ausgelöst. Die Dosierungen der Antikonvulsiva betrugen 1, 5 und 10 mg/kg bei Diazepam und 10, 20 und 30 mg/kg bei Phenytoin. Die qualitative und semiquantitative Auswertung der Elektroencephalogramme ergab für keine der beiden Substanzen eine Reduktion der Spikehäufigkeit oder der Spikeamplituden. Diazepam verhinderte jedoch im Gegensatz zu Phenytoin sicher die Entwicklung generalisierter Krampfanfälle. Bei keinem der 12 mit Diazepam behandelten Tiere trat ein Krampfanfall auf, und schon die geringste Dosis war hierin voll wirksam. Dagegen konnte Phenytoin in Dosen von 10 und 20 mg/kg das Auftreten generalisierter Krampfanfälle nicht verhindern. Die Dosen von 30 mg/kg waren immer letal.

Die Versuchsergebnisse legen im Zusammenhang mit klinischen Beobachtungen den Schluß nahe, daß auch beim Menschen Diazepam bei Fällen von Penicillin-Encephalopathie eine optimale Therapie darstellt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ANGELERI, F., S. GIAQUINTO and G.F. MARCHESI:
In: Synchronization of EEG Activity in
Epilepsies.
(Petsche, H. and Brazier, M.A.B., Ed.)
Springer/Wien/New York 1972, p. 221 - 234.
2. BALDWIN, M., M.D., R.FARRIER, M.D., F. Mc
DONALD, R.N. and A.K. OMMAYA, F.R.C.S.:
Cerebral Deposition of Drugs at Low Tempera-
tures.
J. Neurosurg. 20, 637 (1963).
3. BANZINGER, R.F.:
Anticonvulsant Properties of Chlordiazepoxide,
Diazepam and certain other 1,4-Benzodiazepines.
Arch. Int. Pharmacodyn. 154, 131 (1965).
4. BARNES, L.D., and L.G. Eltherington:
Drug Dosage in Laboratory Animal,
a Handbook, p. 185
University of California Press - Berkeley
and Los Angeles - 1964.
5. BLOOMER, H.A., L.J. BARTON and R.K. MADDOCK:
Penicillin induced encephalopathy in
uremic patients.
J. Amer. med. Ass. 200, 121 (1967).
6. BORMANN, J.B. and Z. EYAL:
Neurotoxic effects of large doses of
penicillin administered intravenously
Arch. Surg. 97, 662 (1968).

7. BRAY, P.F.:
Diphenylhydantoin (Dilantin^R) After 20 Years
A Review with Re-emphasis by Treatment
of 84 Patients.
Pediatrics 23, 151 (1959).
8. BROWNE, T.R. and J.K. PENRY:
Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy.
Epilepsia 14, 277 (1973).
9. BUCHTHAL, F., O. SVENSMARK and P.J. Schiller:
Clinical and Electroencephalographic Corre-
lations with Serum Levels of Diphenylhydantoin.
Arch. Neurol. 2, 624 (1960).
10. CHEN, G. and C.R. EUSAR:
A Study of Anticonvulsant Properties
of Phenobarbital and Dilantin.
Arch. Int. Pharmacodyn. 100, 234 (1954).
11. CONWAY, M.B., E. BECK and J. SUMMERVILLE:
Penicillin encephalopathy.
Postgrad. med. J. 44, 891 (1968).
12. DEISENHAMMER, E.:
Zentralnervöse Erscheinungen.
Symposium Wien 1969, Hochdosierte Penicillin-
Therapie. Biochem. Ges. Wien.
13. Dereymaker, A., L. Sorel, H. Vanderhaeghe,
M. Claesen and M. Rucquoy-Ponsar:
L'action épiléptogène des antibiotiques.
Étude expérimentale de 83 composés.
Revue Neurologique 110, 453 (1964).

14. DICHTER, M. and W.A. SPENCER:
Penicillin-induced Interictal Discharges
from the Cat Hippocampus.
I. Characteristics and Topographical Features
II. Mechanisms Underlying Origin and Restriction
J. Neurophysiol. 32, 649 (1969).
15. DOBBEL, A.R.C., J.D. SEAMANS and P. GLOOR:
Penicillin epilepsy. Studies on the blood brain
barrier during cardio-pulmonary bypass.
J. thorac. cardiovask. Surg. 52, 469 (1966).
16. DOW, R.C., J.C. FORFAR and J.K. Mc QUEEN:
The Effects of some Anticonvulsant Drugs
on Cobalt-Induced Epilepsy.
Epilepsia 14, 203 (1973).
17. EIDELBERG, E., H.M. NEER and M.K. MILLER:
Anticonvulsant Properties of Some
Benzodiazepine Derivates.
Neurology 15, 223 (1965).
18. GASTAUT, H., R. NAQUET, R. POIRÉ and C.A.
TASSINARI:
Treatment of Status Epilepticus
with Diazepam (Valium^R).
Epilepsia 6, 167 (1965).
19. GERALD, M.C., J. MASSEY and D.C. SPADARO:
Comparative Convulsant Activity of Various
Penicillins after Intracerebral Injection
in Mice.
J. Pharm. Pharmac. 25, 104 (1972).

20. GLOOR, P., G. HALL and F. COCEANI:
Differential Sensivity of Various Brain Structures to the Epileptogenic Action of Penicillin.
Exptl. Neurol. 16, 333 (1966).
21. GOGERTY, J.H. and C.G. GUNN:
Effects of Various Centrally Acting Agents on Penicillin-Induced Temporal Lobe Seizures in Cats.
Fed. Proceedings 23, 1, 349 (1964).
22. GOGOLÁK, G., R. KOLB und Ch. STUMPF:
Experimentelle Untersuchung über die konvulsive Wirkung von Benzylpenicillin, Ampicillin und Oxacillin.
Wien. Klin. Wschr. 82, 457 (1970).
23. HEERMANN, H.:
Status epilepticus nach örtlicher Penicillin-Anwendung im Ohr bei freiliegender Dura.
HNO 13, 349 (1965).
24. HEWITT, W.L.:
The Penicillins of Strategy on Tactics.
J. Am. med. Ass. 185, 264 (1963).
25. HITZENBERGER, G. and G. ZINNER:
Therapie mit hohen Dosen Penicillin G bei urologischen Erkrankungen.
Wien. Klin. Wschr. 76, 914 (1964).
26. HUMPHRIES, S.V.:
Convulsant Effekt of Penicillin on the Cerebral Cortex.
Lancet 1, 115 (1963)

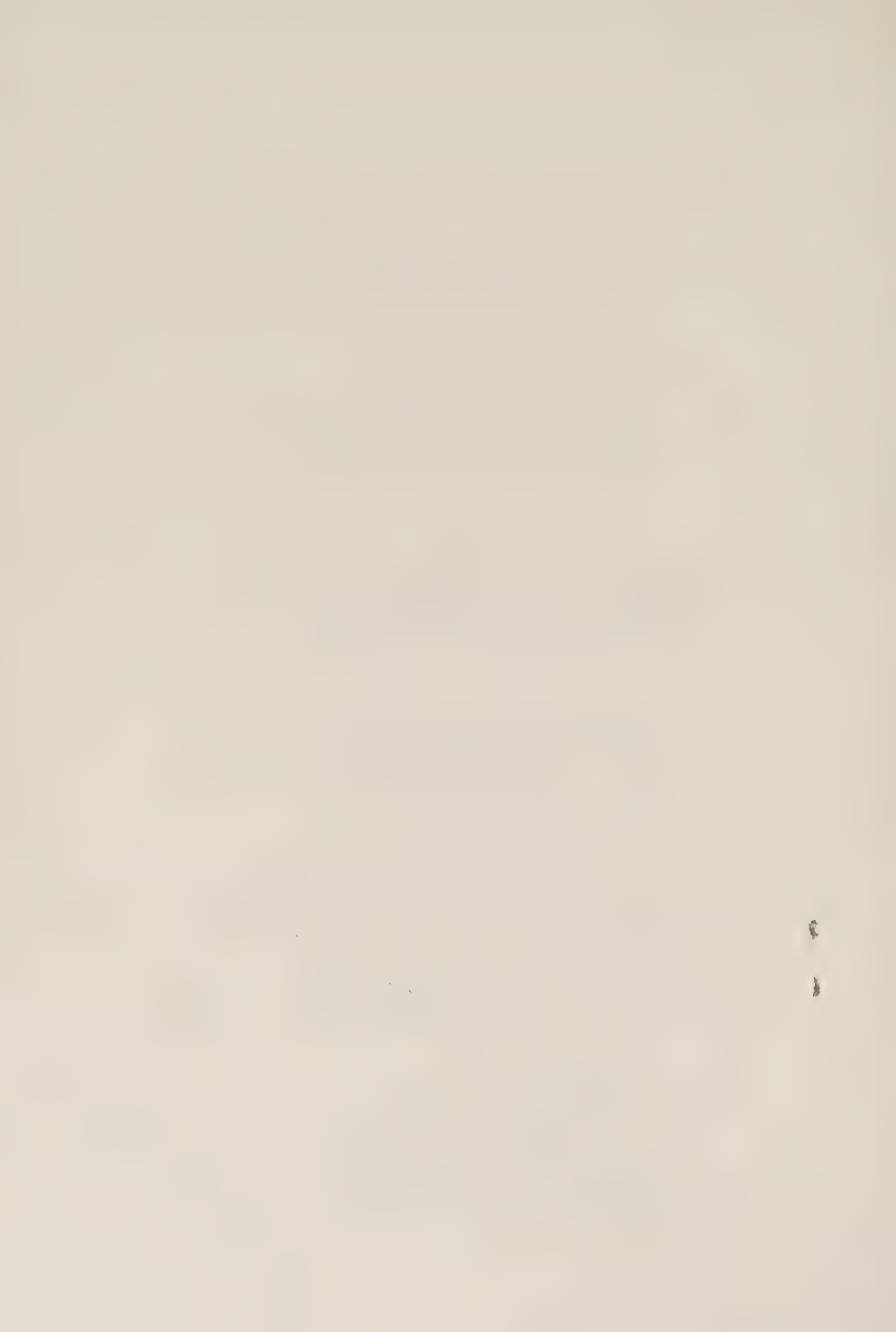
27. HUTTON, J.T., J.D. FROST Jr. and J. FOSTER
The Influence of the Cerebellum in
Cat Penicillin Epilepsy.
Epilepsia 13, 401 (1972).
28. JOHNSON, H.C. and A.E. WALKER:
Intraventricular Penicillin
A Note of Warning
J. Am. med. Ass. 127, 217 (1945).
29. JULIEN, R.M.:
Cerebellar Involvement in the
Antiepileptic Action of Diazepam.
Neuropharmacology 11, 683 (1972).
30. JULIEN, R.M. and L.M. HALPERN:
Effects of Diphenylhydantoin and Other
Antiepileptic Drugs on Epileptiform
Activity and Purkinje Cell Discharge Rates.
Epilepsia 13, 387 (1972).
31. JULIEN, R.M. and L.M. HALPERN:
Diphenylhydantoin: Evidence for a
Central Action.
Life Sci. 10,1, 575 (1971).
32. KURTZMANN, N.A., P.W. ROGERS and H.R. HARTER:
Neurotoxic Reaction to Penicillin
and Carbenicillin.
J. Am. med. Ass. 214, 1320 (1970)

33. KUTT, H., S. LOUIS and F. Mc DOWELL:
Intravenous Diphenylhydantoin in Experimental Seizures.
I. Correlation of Dose, Blood, and Tissue Level in Cats.
II. Effekt on Penicillin-Induced Seizures in the Cat.
Arch. Neurol. 18, 465 (1968).
34. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmacologie. 6. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.
35. LOUIS, S., H. KUTT and F. Mc DOWELL:
Intravenous Diphenylhydantoin in Experimental Seizures. II. Effect on Penicillin-Induced Seizures in The Cat.
Arch. Neurol. 18, 472 (1968).
36. LOVE, D.W. and F.J. SALTER:
Suspected Neurotoxicity from Intravenous Penicillin. A Patient Case.
Am. J. Hosp. Pharm. 29, 424 (1972).
37. MATSUMOTO, H., G.F. AYALA and R.J. GUMNIT:
Neuronal Behavior and Triggering Mechanism in Cortical Epileptic Focus.
J. Neurophysiol. 32, 668 (1969).
38. MATSUMOTO, H. and C.A. MARSAN:
Cellular Mechanisms in Experimental Epileptic Seizures.
Science 144, 193 (1964).

39. MELCHIOR, J.C., F. BUCHTHAL and M. LENNOX-BUCHTHAL:
The Ineffectiveness of Diphenylhydantoin in Preventing Febrile Convulsions in the Age of Greatest Risk, under Three Years. *Epilepsia* 12, 55 (1971).
40. MOYERSOONS, F., A. EVRAERD, J. DAUBY and C. GIURGEA:
A Particular Pharmacological Effect on the Propagation of Experimental Strychnine and Penicillin Epilepsy. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 179, 388 (1969).
41. MURPHY, J.T., and R.S. SCHWAB:
Diphenylhydantoin (Dilantin) Sodium Used Parenterally in Control of Convulsions. *J. Am. med. Ass.* 169, 385 (1956).
42. NEW, P.S. and C.E. WELLS:
Cerebral toxicity associated with massive intravenous penicillin therapy. *Neurology* 15, 1053 (1965).
43. NICHOL, C.F., J.C. TUTTON and B.H. SMITH:
Parenteral Diazepam in Status Epilepticus. *Neurology* 19, 332 (1969).
44. OLDSTONE, M.B.A. and E. NELSON:
Central nervous system manifestations of penicillin toxicity in man. *Neurology* 16, 693 (1966).

45. PILCHER, C., W.F. MEACHAM and E.R. SMITH:
Epileptogenic effect of Penicillin
An experimental study.
Arch. Int. Med. 79, 465 (1947).
46. RALSTON, B.L.:
The Mechanism of Transition of Interictal
Spiking Foci into Ictal Seizure Discharges.
Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 10,
217 (1958).
47. RAND, B.O., W.A. KELLY and A.A. WARD Jr.:
Electrophysiological studies of the action
of intravenous diphenylhydantoin (Dilantin^R).
Neurology 16, 1022 (1966).
48. SAWYER, G.T., WEBSTER, D.D. and L.J. SCHUT:
Treatment of Uncontrolled Seizure
Activity with Diazepam.
J. Am. med. Ass. 203, 913 (1968).
49. SCHALLEK, W. and A. KUEHN:
Effects of Trimethadione, Diphenylhydantoin
and Chlordiazepoxid on Afterdischarges in
Brain of Cat.
Proceedings of the Society for Experimental
Biology and Medicine 112, 813 (1963).
50. SCHALLEK, W., F. ZABRANSKY and A. KUEHN:
Effects of Benzodiazepines on Central
Nervous System of Cat.
Arch. Int. Pharmacodyn. 149, 467 (1964)

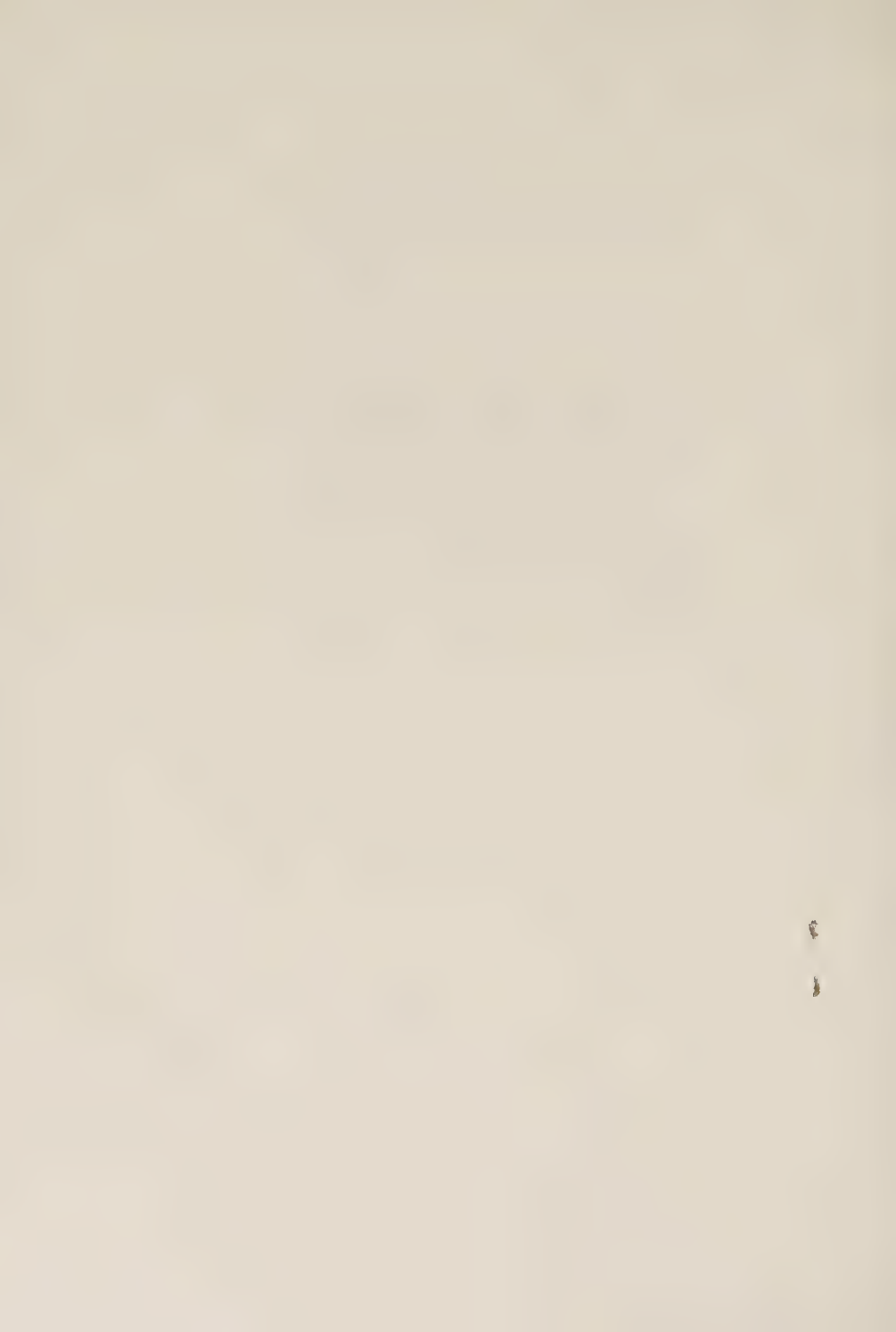
51. SEAMANS, K.B., P. GLOOR, A.R.C. DOBBEL
and J.D. WYANT:
Penicillin induced seizures during
cardio pulmonary bypass.
N. Eng. J. Med. 278, 861 (1968).
52. SHARER, L. and H. KUTT:
Intravenous Administration of Diazepam
Effects on Penicillin-Induced Focal
Seizures in the Cat.
Arch. Neurol. 24, 169 (1971).
53. SMITH, M., P.J. LERNER and L. WEINSTEIN:
Neurotoxicity and "massive" intravenous
therapy with penicillin.
Arch. Intern. Med. 120, 47 (1967).
54. SPEHLMANN, R. and B. COLLEY:
Effect of Diazepam (Valium^R) on Experimental
Seizures in Unanaesthetized Cat.
Neurology 18, 52 (1968).
55. STARK, L.G., K.F. KILLAM and E.K. KILLAM:
The Anticonvulsant Effects of Phenobarbital,
Diphenylhydantoin and two Benzodiazepines
in the Baboon, Papio Papio.
The Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics 173, 125 (1970).
56. STERIADE, M. and E. STOICA:
On the Anticonvulsive Effect of Quinidine
II. Experimental Investigations of Focal elec-
trical After-Discharge and Penicillin Epilepsy.
Epilepsia 1, 275 (1959/60)



63. WALKER, A.E., H.C. JOHNSON and J.J. KOLLERCS:
Penicillin Convulsions; Convulsive Effects of
Penicillin Applied to the Cerebral Cortex
of Monkey and Man.
Surg. Gynecol. Obstet. 81, 682 (1945).
64. WALSH, G.O.:
Penicillin Iontophoresis in Neocortex of Cat:
Effects on the Spontaneous and Induced
Activity of Single Neurons.
Epilepsia 12, 1 (1971).
65. WEINRAUCH, T.R., W. SCHMITT, D. HÖFFLER
and J. KRIMGLSTEIN:
The Neurotoxic Effect of Benzylpenicillin
and Ampicillin Studied in the Rabbit.
Arzneimittelforschung (Drug Res.) 24, 317 (1974).
66. WEINRAUCH, T.R., H. RIEGER, H. KÖHLER, R. VOIGT,
D. HÖFFLER und J. KRIMGLSTEIN:
Der Einfluß von Diazepam und Phenytoin auf
Penicillin-induzierte cerebrale Krampfanfälle.
Joh. Gutenberg Universität Mainz
In Vorbereitung
67. WEINSTEIN, L., P.J. LEHNER and W.H. CHEW:
Clinical and bacteriologic studies of the
effect of "massive" doses of penicillin on
infections caused by gram-negative bacilli.
N. Eng. J. Med. 271, 525 (1964).

68. WILDER SMITH, A.E.:
Convulsant Effect of Penicillin.
Lancet 1, 328 (1963).
69. ZINNER, G.:
Hochdosierte Penicillinbehandlung in der
Urologie.
Symposium Wien 1969, Hochdosierte Penicillin-
Therapie. Biochem. Ges. Wien.

Für die freundliche Bereitstellung des Arbeitsplatzes möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Krieglstein, für die Themenstellung Herrn Prof. Dr. med. Höffler und für die Einarbeitung Herrn Dr. med. Weihrauch Dank sagen.



LEBENS LAUF

Am 9.7.49 wurde ich, Reinhard Voigt, als Sohn des Kinderarztes Dr. med. Rudolf Voigt und seiner Ehefrau Edith, geb. Schmieder, in Westewitz/Kr. Döbeln (DDR) geboren. Dort besuchte ich die ersten beiden Volksschulklassen, bis meine ganze Familie am 9.7.58 in die Bundesrepublik Deutschland floh. Hier setzte ich meine Grundschulausbildung in Hannover und Darmstadt fort, nach deren Abschluß ich das Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt besuchte. Hier machte ich am 20.6.68 das Abitur und begann anschließend das Medizinstudium an der Joh. Gutenberg - Universität in Mainz. Dort legte ich am 2.4.1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 8.10. 1971 die ärztliche Vorprüfung und am 11.12.74 das medizinische Staatsexamen ab.

Anschließend arbeitete ich als Medizinalassistent in der Mainzer Universitätshautklinik und Kinderklinik, danach auf der internistischen Abt. im Paulinenstift Wiesbaden und zuletzt in der Chirurgischen Klinik der Städtischen Kliniken Wiesbaden. Am 15. Juli 1976 erhielt ich meine Approbation als Arzt.



